

pharma technologie journal

Herausgeber:
CONCEPT HEIDELBERG



Datenintegrität in der pharmazeutischen Industrie

Anwendung
Praxisbeispiele
Audit Trail



EDITIO CANTOR VERLAG

Datenintegrität

in der pharmazeutischen Industrie

Anwendung · Praxisbeispiele · Audit Trail

1. Auflage 2019

Herausgeber: CONCEPT HEIDELBERG



EDITIO CANTOR VERLAG AULENDORF

Vorwort

Datenintegrität ist ein bekanntes Konzept, das im heutigen digitalen Zeitalter unverzichtbar geworden ist; es beinhaltet, dass alle wichtigen Daten unveränderbar, vollständig und rückverfolgbar sind. Dadurch wird die Qualität und Sicherheit eines Arzneimittels gewährleistet. In den letzten Jahren wurden eine ganze Reihe von Beobachtungen europäischer Inspektoren und FDA Warning Letters zu Datenintegritätsmängeln in der Pharmaindustrie publiziert; sämtliche Inspektoren wurden bezüglich der Anforderungen an die Datenintegrität mittlerweile aktiv geschult und setzen diese Anforderungen z. B. bei gefälschten Chargenprotokollen oder Rohdaten streng durch. Dies gilt für die verschiedenen Bereiche der pharmazeutischen Industrie, darunter Hersteller von Fertigarzneimitteln, Wirkstoffen und Medizinprodukten, Labors, Auftragshersteller, Lieferanten sowie für klinische Studien. Alle an diesen Prozessen beteiligten Personen sind – unabhängig von ihrer Position – für die Wahrung der Datenintegrität als wesentlicher Bestandteil des Qualitätsmanagementsystems verantwortlich. Die gute Absicht allein bietet jedoch keine ausreichende Sicherheit; zusätzlich müssen vorbeugende Maßnahmen zur Verbesserung der Datenerfassung, -bearbeitung und -speicherung im Unternehmen umgesetzt werden.

Dass die Behörden die Umsetzung ernst nehmen, sieht man an den zahlreichen neuen Guidelines, die in den letzten Jahren erschienen sind. Diese Dokumente helfen der Industrie zwar bei der Identifizierung *was* gemacht werden soll, aber das *wie* bleibt zumeist im Dunkeln und erlaubt einen großen Interpretationsspielraum bei der kostspieligen Umsetzung der Anforderungen im täglichen Betrieb.

Die praxisnahen Artikel des vorliegenden Journals ermöglichen dem Leser, Lösungswege für die unterschiedlichen Vorgaben des Gesetzgebers zu identifizieren. Dies gilt für den Aufbau des Datenintegritätssystems und die Datenlenkung genauso wie für die Anforderungen bei der Validierung von Computersystemen oder den Einsatz von Cloud-basierten Lösungen, bei denen eine strikte Kontrolle des Service-Providers unerlässlich ist. Einige Beiträge widmen sich der Umsetzung von Anforderungen, z. B. in der Produktion, im Labor, bei Daten-Migrationsprojekten oder der Datenüberprüfung in Form von Selbstinspektionen und Audits. Der Datenlebenszyklus in Labor und Betrieb wird von einigen Autoren eingehend diskutiert mit der Klarstellung, welche Daten vorliegen und ob diese ggf. zusätzlich in einem ausführlichen Audit Trail Review zu überprüfen sind. Abschließend beantworten die Autoren Fragen, die von Seminarteilnehmern gestellt wurden.

Mein Dank gilt den Autoren für ihre Beiträge und ich wünsche allen von dieser Thematik betroffenen viel Freude beim Lesen.

Die Arbeiten in der vorliegenden Ausgabe des *pharma technologie journals* wurden in gewohnter und bewährter Weise von einem wissenschaftlichen Beirat ausgewählt und beurteilt, dem folgende Mitglieder angehören:

Dipl.-Ing. Eberhard Münch

vorm. Albrecht GmbH, Langen

Dr. Heinrich Prinz

PDM-Consulting, Groß-Zimmern

Dr. Wolfgang Schumacher

vorm. F. Hoffmann-La Roche, Basel (Schweiz)

Im Rahmen der wissenschaftlichen Schriftenreihe *pharma technologie journal* werden Praxisberichte publiziert, die eine effiziente Umsetzung von GMP-Anforderungen im betrieblichen Alltag aufzeigen.

Das *pharma technologie journal* wird seit 1980 von CONCEPT HEIDELBERG herausgegeben. Mit der Ausgabe „Aktuelle Aspekte der Pharma-Technik“ (1999) ging die Betreuung der Schriftenreihe in ständiger Abstimmung sowohl mit dem Herausgeber als auch mit dem wissenschaftlichen Beirat zum ECV Editio Cantor Verlag nach Aulendorf.

Das *pharma technologie journal* wird in unregelmäßigen Abständen weitergeführt.

CONCEPT HEIDELBERG
Rischerstraße 8
69123 Heidelberg (Germany)

Tel.: +49 (0)6221-84 440
Fax: +49 (0)6221-844 484
E-Mail: info@concept-heidelberg.de
Internet: www.gmp-navigator.com

Inhalt

Vorwort	5
---------------	---

Einleitung

Christian Gausepohl	Vom Nullstart bis zur kulturellen Integration. . .	10
Michael Pfeiffer	Datenintegrität als integraler Beitrag zur Qualitätsverbesserung.	23
Thierry P. Dietrich	Data Governance – Terminologie und Basiskonzepte	31
Thierry P. Dietrich	Data Governance – Datenlenkungssysteme ..	53

Anforderungen

Markus Veit	Grundlegende Anforderungen in GxP- regulierter Umgebung	76
Yves Samson	Benutzeranforderungen (URS) und Funktionale Spezifikationen (FS): Data Integrity by Design	86
Danilo Neri, Marianna Esposito	Regulatory requirements for cloud solutions ..	102

Praktische Umsetzung

Wolfgang Schumacher, Stefan Schöttle	Datenintegrität in der Produktion	116
Markus Veit	Praktische Aspekte bei der Umsetzung in einem HPLC-Labor in der pharmazeutischen Qualitätskontrolle	127
Danilo Neri, Roberto Bertini	Ensuring data integrity for GxP supplier.	137
Léon van Deurse, Thomas Karlewski	Migrationsprojekte unter regulativen Bedingungen in der Life-Sciences-Branche ..	150

Jens Bourquain, Thomas Karlewski	Microsoft Excel-Anwendungen.	165
-------------------------------------	-----------------------------------	-----

Thierry P. Dietrich	Auditierung der Datenintegrität.	171
---------------------	---------------------------------------	-----

Was sind Daten?

Arno Terhechte et al.	Statische Daten vs. dynamische Daten	182
-----------------------	--	-----

Markus Roemer, R. D. McDowall	Follow the Data	192
----------------------------------	---------------------------	-----

R. D. McDowall	Understanding an analytical data life cycle . . .	200
----------------	---	-----

Dieter Weiser et al.	Allgemeiner Datenintegritätsstandard für Laborgerätesoftware	215
----------------------	---	-----

Fragen und Antworten

Datenintegrität – Fragen und Antworten	232
--	-----

Audit Trail – Fragen und Antworten	247
--	-----

Markus Roemer	Ein entspannter, aber erweiterter Blick auf die Datenintegrität	252
---------------	--	-----

Anhang

Autorenverzeichnis	260
------------------------------	-----

Einleitung

- ▶ *Vom Nullstart bis zur kulturellen Integration*
- ▶ *Datenintegrität als integraler Beitrag zur Qualitätsverbesserung*
- ▶ *Data Governance – Terminologie und Basiskonzepte*
- ▶ *Data Governance – Datenlenkungssysteme*

Vom Nullstart bis zur kulturellen Integration

Christian Gausepohl
Rottendorf Pharma GmbH,
Ennigerloh

Zusammenfassung

Um nachhaltig, effektiv und effizient Datenintegrität sicherstellen zu können, muss dies neben technischen Lösungen, Verfahrens- und Verhaltensregeln vor allem über eine entsprechende Qualitätskultur erfolgen. Besondere Bedeutung kommt hierbei dem Management zu, dass eine aktive und führende Rolle bei der kulturellen Integration spielt. Am Beispiel eines Data Integrity Assurance Plans wird gezeigt, wie diese Integration über die Zeit erfolgreich erreicht werden kann. Der Plan umfasst auch die Bewertung der einzelnen Prozesse und Systeme und die Entwicklung von effektiven Maßnahmen im Qualitätsrisikomanagement. Als Fazit werden die beobachteten Erfolgsfaktoren betrachtet.

Abstract

From zero to cultural integration

Assuring data integrity in a sustainable, effective and efficient way especially requires adequate quality culture besides technical solutions, procedural and behaviour rules. Management is of particular importance playing an active and leading role within cultural integration. It is demonstrated how this integration can be successfully achieved over time using the example of a Data Integrity Assurance Plan. The plan also comprises the assessment of individual processes and systems and the development of effective measures within quality risk management. Factors for success are displayed in the last section.

Key words Qualitätsmanagement · Data Integrity Assurance Plan (DIAP) · Gemba Walk · Risikobewertung · Gap-Analyse · Roadmap

1. Qualitätsinitiative

Der regelmäßige Review von Publikationen lässt seit 2015 die Zunahme von Frage- und Klarstellungen zu den Aspekten der Datenintegrität im GMP-Umfeld (z. B. [1–9]) erkennen. Dabei zeigt sich, dass keine prinzipiell neuen Elemente und Anforderungen formuliert wurden, die über die Anforderungen von Kapitel 4 Dokumentation und Annex 11 des EU-GMP-Leitfadens hinausgehen [10]. Vielmehr wurden seitdem weitere Präzisierungen und die Notwendigkeit systematischer und dokumentierter Verankerung im Qualitätsmanagementsystem erhalten. Zur Standortbestimmung im eigenen Unternehmen wurden Mitarbeiter in verschie-

essenziell für die Entwicklung, Formung oder Änderung von Einstellungen und Verhalten von Mitarbeitern auf allen Hierarchieebenen.

Mit der Ausgabe eines Verhaltenskodex zu Datenintegrität durch das Management werden die grundsätzlichen Erwartungen und Vorgehensweisen beschrieben. In diesem Rahmendokument sind auch allgemeine Hinweise zum Umgang mit Abweichungen und Datenkonflikten, z. B. disziplinarische Konsequenzen, und Informationspflichten gegenüber Behörden enthalten. Für die Mitarbeiter ist so eine nachvollziehbare Übersicht gegeben. Ein Beispiel für die Entwicklung eines solchen Verhaltenskodex zeigt [13].

In einer robusten und positiven Qualitätskultur ist der offene Umgang mit Fehlern von großer Bedeutung. Sogenannte *menschliche Fehler* können hinsichtlich Datenintegrität große Auswirkungen haben. Die transparente und unvoreingenommene Untersuchung solcher Fälle hilft, die wahre zugrunde liegende Ursache zu ermitteln und damit effektive Maßnahmen zu definieren. Die Offenheit und Möglichkeit Probleme und Fragen aktiv anzusprechen beeinflusst die Eigenständigkeit der Mitarbeiter und deren Qualitätsverständnis nachhaltig positiv. Es ist Aufgabe der Führung, diese Art der Umgebung und Kommunikation zu entwickeln und zu fördern. Dabei unterstützen:

- klare Kommunikation der Ziele und Bedeutung der Datenintegrität inklusive Beispiele
- Entscheidungen der Führung gemäß festgelegten Regeln des Verhaltenskodex (Vorbild)
- regelmäßige Kommunikation zu Zwischenergebnissen aus dem DIAP sowie zeitnahe Eskalation von möglichen Datenintegritätsproblemen
- positives Feedback bzw. Belohnungen für die Identifizierung von möglichen Problemen sowie Amnestie für mögliche Fehler
- häufiger Austausch mit den Mitarbeitern über Fragestellungen zu Datenintegrität
- Durchführung von Gemba Walks
- Kommunikation von Kennzahlen zur Datenintegrität
- Unterstützung von Verbesserungsvorschlägen in Bezug auf Datenintegrität
- Einforderung und Unterstützung kontinuierlicher Verbesserung
- eindeutige und verständliche Rollendefinition und Verantwortlichkeiten hinsichtlich Datenmanagement

Mit der Durchführung von Gemba Walks können viele der genannten Aspekte positiv beeinflusst werden. Gemba Walks sind ein etabliertes Tool aus dem Operational-Excellence-/Lean-Umfeld [14] (Abb. 2). In diesen Vor-Ort-Rundgängen (z. B. in Produktion, Lager und Labor) werden die Arbeitsprozesse regelmäßig und standardisiert von der Führung beobachtet und die direkt am Prozess Beteiligten befragt. Wichtige Erfolgsfaktoren stellen dabei die offene und positive Einstellung der Durchführenden und das Feedback an Prozessbeteiligte dar. Im Zentrum stehen die Prozessschritte und deren Verbesserung, jedoch nicht die gemachten Fehler.



Abb. 2. Aspekte des Gemba Walks.

Ein weiterer wichtiger Aspekt bei der Verpflichtung des Managements ist die Zusage der erforderlichen Ressourcen für die Umsetzung des Plans.

Grundsätzlich schließen sich GMP/Datenintegrität und Effizienz in Herstellung oder Prüfung nicht aus. Bei der Festlegung von Kennzahlen zur Bewertung und Steuerung der Leistung von Prozessen oder Organisationseinheiten sollten neben den Produktivitätskennzahlen auch Qualitätsaspekte berücksichtigt werden. Einseitiger Druck z. B. durch Termin- oder Ertragsvorgaben oder unscharfe Qualitätsziele, wie z. B. reine Anzahl der Abweichungen pro Monat, können zu unerwünschten Abkürzungen oder Vereinfachungen führen, die nicht mit den Datenintegritätsanforderungen übereinstimmen. Daher ist es für das Management wichtig, diese Kennzahlen sinnvoll auszuwählen.

3. Schulung und Kommunikation

Die Kenntnis der Inhalte, verschiedenen Aspekte und Relevanz von Datenintegritätsthemen stellt eine wesentliche Säule bei der nachhaltigen Integration in die Unternehmensprozesse und -kultur dar. Hierzu müssen diese sowohl für das Management als auch für alle Mitarbeiter entsprechend aufbereitet und vermittelt werden. Es geht nicht darum nur das ALCOA-Prinzip zu erläutern (siehe Beitrag Bourquain/Karlewski: Microsoft Excel-Anwendungen, S. 165), sondern den Bezug mit den arbeitstäglichen Prozessen aufzuzeigen. Ein typisches Beispiel hierzu sind die Verfahren für die Umstellung von Uhrzeiten an Maschinen und Anlagen (Sommer-, Winterzeitumstellung). Die Probleme und Auswirkungen durch unterschiedliche Konstellationen (Stand-alone-Gerät mit dokumentierter manueller Umstellung vs. Netzwerkanbindung und Anpassung über den Zeitserver) ermöglichen so ein direktes Verständnis für die Herausforderungen der

Datenintegrität. Durch einen derartigen Bezug können mögliche Barrieren abgebaut und eine erwünscht kritische Denkweise unterstützt werden. Wiederholung und Vertiefung helfen, Verständnis und Bewusstsein für die Fragestellungen der Datenintegrität zu erreichen.

Aufgrund der Überschneidung vieler Anforderungen mit der Guten Dokumentationspraxis hat es sich bewährt, die Aspekte der Datenintegrität z. B. in jährlichen Schulungen gemeinsam darzustellen und zu intensivieren. Neben allgemeinen Aspekten sollten auch spezifische Inhalte für die jeweiligen Funktionen vermittelt werden. Jeder Erzeuger, Nutzer, Verarbeiter, Prüfer usw. sollte wissen, was in seiner Funktion mit den Daten geschieht und wie Datenintegrität sichergestellt werden kann. Für einen Anlagenbediener bedeutet dies z. B. die Kenntnis relevanter Aspekte zu *seiner* Anlage:

- Anmelde- und Authentifizierungsverfahren
- Regeln und Frequenzen zum Passwortwechsel
- Aufrufen von Rezeptnummern/Produktionsaufträgen
- Eingabe von Material- und Chargeninformationen
- Bestätigungen und Abschluss von Arbeitsschritten
- Änderungen und Audit-Trail-Dokumentation
- Erstellen von Aus- und Nachdrucken
- Verbleib der Prozessdaten inklusive Metadaten wie Benutzer, Datum, Uhrzeit

Für weitere Rollen mit erweiterten Rechten, z. B. zum Erstellen oder Ändern von Rezepten, ergeben sich diese Inhalte entsprechend. Da im Rahmen der anlagen-spezifischen Bewertung auch das Rollenniveau geprüft wird, kann diese Schulungsliste mit geringem Aufwand einfach generiert werden und unterstützt den Weg zu einer nachhaltigen kulturellen Integration der Datenintegrität. Für die Aufgaben von direkten Vorgesetzten z. B. Abteilungsleitungen sind die Inhalte geeignet darzustellen. Neben dem rein fachlichen Verständnis sollen Abteilungsleitungen auch in der Lage sein, gezielte Fragen zu stellen und die Fragen der Mitarbeiter beantworten zu können.

Es ist bewährte Praxis, Bewertungsergebnisse und Zwischenstände zu Meilensteinen im Projekt an die Mitarbeiter zu kommunizieren. Diese Veröffentlichung sollte zum einen spezifisch für den einzelnen Bereich sein, um die Identifizierung der Mitarbeiter hier zu ermöglichen. Zum anderen ist die cross-funktionale Darstellung zusätzlich hilfreich beim Vergleich der offenen Kommunikation und damit der kulturellen Identifikation und Integration. Hier unterstützen auch die Teammitglieder als interne Kommunikatoren bei der Multiplikation.

4. Anforderungen an das Datenmanagement im gesamten Lebenszyklus der Daten

Es ist hilfreich, grundsätzliche Anforderungen an das Datenmanagement zu beschreiben, um die Datenintegrität sicherzustellen. Dies umfasst sowohl papierbasierte als auch elektronische Daten. Diese Bedingungen gelten für den gesamten Lebenszyklus der Daten. Die Prozesse des Datenmanagements sollten auf einem entsprechenden Prozessverständnis, wissenschaftlichen Rationalen und einem Risikomanagement basieren. Die Prozesse sollten sowohl effektiv als auch

effizient sein, um die Einhaltung der Datenintegrität zu gewährleisten. Jeder Schritt im Umgang mit den Daten sollte daher folgende Eigenschaften aufweisen:

- konsistent
- objektiv, unabhängig und sicher
- einfach
- gut definiert und verstanden
- automatisiert (wenn möglich)
- wissenschaftlich und statistisch begründet
- aufgezeichnet entsprechend der guten Dokumentationspraxis
- die Anforderungen des ALCOA-Prinzips einhaltend

Für die Prozesse und Systeme wird eine Detailbetrachtung durchgeführt. Dies umfasst die Erstellung einer Process Data Flow Map (PDFM). Hierin werden die Zusammenhänge von Prozess, Input- und Output sowie Datenübergaben und Schnittstellen dargestellt, z. B. manuelle Dateneingaben und spätere elektronische Weiterberechnungen in einem Chromatografie-Datensystem. Hieraus lassen sich risikobasiert die entsprechenden Kontrollschritte, z. B. Audit-Trail-Überprüfungen ableiten.

5. Risikobewertung und Maßnahmen

Nach einer allgemeinen Risikobewertung (Abb. 3) erfolgt die stufenweise Detailanalyse und Ableitung der Maßnahmenpläne. Die Effektivität der umgesetzten Maßnahmen wird nachfolgend überprüft.

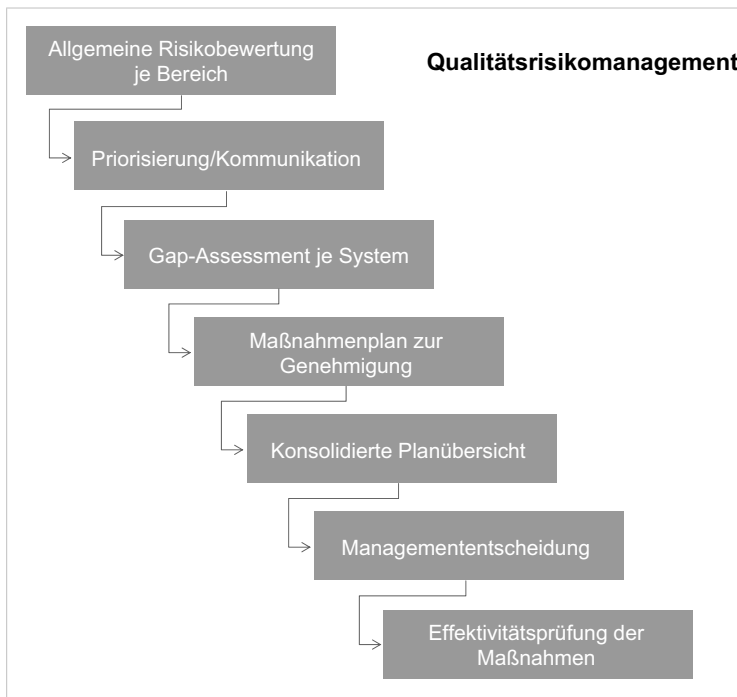


Abb. 3. Vorgehen bei der Risikobewertung und Maßnahmenfestlegung.

5.1 Allgemeine Risikobewertung

In einem ersten Schritt werden die allgemeinen Bereiche und deren Geschäftsprozesse hinsichtlich ihres Risikos für die Produktqualität, Patientensicherheit und ihrer Relevanz für die Freigabeentscheidung mittels vereinfachter Failure Mode and Effect Analysis (FMEA) bewertet. Hierdurch kann eine erste, grobe Priorisierung für die nächsten Schritte erreicht werden (Abb. 4). Als Ergebnis können z. B. die Systeme und Prozesse der Qualitätskontrolle, des Enterprise-Resource-Planning(ERP)-Systems¹ verwendet und der Inprozesskontrollen mit einem grundsätzlich hohen Risiko identifiziert werden. Produktionsbereiche inklusive Verpackung, Überwachungs- sowie elektronische Qualitätssysteme (z. B. Dokumentenmanagementsystem, Enterprise-Quality-Management-System, Trainingsmanagementsystem) sind mit einem mittleren allgemeinen Risiko bewertet. Das Risiko für den Entwicklungsbereich wird niedriger bewertet, da dieser als reiner Non-GMP-Bereich konzipiert ist.

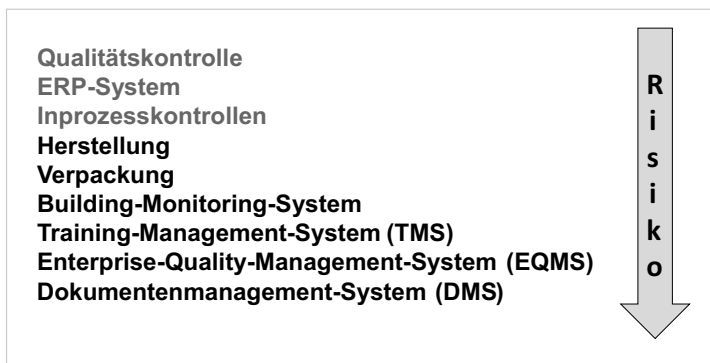


Abb. 4. Allgemeine Risikobewertung.

Aus dieser Zusammenstellung ergibt sich die Reihenfolge für die weitere Vorgehensweise. Zudem erlaubt diese Übersicht eine vereinfachte Kommunikation an die einzelnen Fachbereiche über das laufende Verfahren.

5.2 Gap-Analyse für die bestehenden Systeme

Innerhalb der groben, allgemeinen Risikobewertung werden die zugehörigen Systeme für eine weitere Risikobewertung (risk ranking) betrachtet. Für die Bestandsaufnahme werden die bestehenden Verzeichnisse aller computergestützten Systeme verwendet. Diese beinhalten bereits allgemeine Informationen hinsichtlich der Kritikalität der zu verarbeitenden Daten sowie eine Zuordnung von Systemeignern und Key-Usern. Folgende Aspekte werden für die Bewertung herangezogen:

- GxP-Einfluss (ja/nein)
- geschäftskritisch (ja/nein)
- Einfluss auf Patientensicherheit (hoch/mittel/niedrig)
- Einfluss auf Produktsicherheit (hoch/mittel/niedrig)
- Einfluss auf die Prozesssicherheit (hoch/mittel/niedrig)
- Verwendung der Daten für Qualitätsentscheidungen (ja/nein)

¹ Dies wird auch für Freigabeentscheidungen verwendet.

Neben diesen eher allgemeinen Einschätzungen werden die nachfolgenden Informationen für jedes System hinzugefügt, um abhängig vom Risiko die Prioritäten für die anschließenden Detailanalysen zu ermitteln.

- Häufigkeit der Nutzung (hoch/mittel/niedrig)
- Beobachtungen in Audits oder Selbstinspektionen (signifikant/nicht signifikant/keine)
- Abweichungen bei Datenintegritätsaspekten in der Vergangenheit (signifikant/nicht signifikant/keine)
- bekannte Probleme (signifikant/nicht signifikant/keine)

5.2.1 Gap-Assessment-Team

Bei der Festlegung des interdisziplinären Gap-Assessment-Teams (GA-Team) werden die erforderlichen fachlichen Kompetenzen betrachtet. Die verschiedenen Perspektiven werden auf diese Weise zusammengeführt, d. h. Anlagen- bzw. Steuerungssicht, Prozess- und Qualitätssicht. Dabei ist es konzeptionell wichtig, die tatsächliche Anwendung vor Ort neben der rein papierbasierten, theoretischen Auswertung zu analysieren. Bei der Auswahl der Teammitglieder wird außerdem berücksichtigt, dass die involvierten Mitarbeiter als Kommunikatoren in den Fachbereichen fungieren sollten. Das GA-Team besteht daher aus:

- technischer Subject Matter Expert (z. B. Anlagentechniker)
- Operator (z. B. Maschinenbediener)
- Quality Subject Matter Expert (Schwerpunkt Datenintegrität)
- IT-Experten für spezifische Fragestellungen (z. B. Back-up, Benutzerkonzept)

Die klare Definition der Aufgaben und der Funktionen im GA-Team erleichtert die effektive und effiziente Durchführung. Durch die standardisierte Dokumentation anhand einer Checkliste können Informationen für die spätere Bewertung und Festlegung von Maßnahmen einfach festgehalten werden. In Vorbereitung auf das Gap-Assessment werden die Teammitglieder intensiv geschult und mit spezifischen Fragestellungen sowie Checklisten vertraut gemacht. Aufgrund der Systemvielfalt wird die Zusammensetzung des Teams entsprechend angepasst. Ein Steering Committee, bestehend aus der Leitung des Fachbereichs und der Qualitätssicherung, sorgt für die fortlaufende Überwachung der gesteckten Ziele hinsichtlich Inhalte und Termine und unterstützt bei der Zuweisung von Ressourcen.

Tab. 2. Erfolgsfaktoren für das Gap-Assessment zur Datenintegrität.

Erfolgsfaktoren für das Gap-Assessment zur Datenintegrität
interdisziplinäres Team
intensive Schulung des Teams
Checklisten zur standardisierten Dokumentation
definierte Rollen im Team
Kontrolle über ein Steering Committee

Zentrale Aspekte der Checkliste sind:

- Zugangskontrollen und Berechtigungskonzepte
- Audit Trails

- Ausdrücke von Maschinen und Anlagen
- Datenfluss (z. B. Herkunft der Eingabeparameter, Verwendung der Ausgabedaten)
- Validierungsstatus
- Back-up/restore bzw. Archivierung
- Netzwerkanbindung
- Komplexität der Anlage
- Relevanz der Prozesse

5.2.2 Ergebnisse des Gap-Assessments

Für jedes System werden die Ergebnisse zusammengefasst und jeweilige Risiken dargestellt. Zu den Beobachtungen gehören z. B.:

- Steuerungen mit nur einer geringen Anzahl an Benutzerrollen und Benutzerzugängen durch systemseitige, technische Beschränkungen
- Audit Trails mit eingeschränkten Inhalten, z. B. ohne Eingabemöglichkeit für Änderungsgründe
- Stand-alone-Geräte ohne Möglichkeit der direkten Netzwerkanbindung durch programmtechnische Vorgaben
- unzureichende Serviceverträge mit Anlagenherstellern zu Updates oder Fehlerbeseitigungen
- manueller Übertrag von Daten in ein anderes System

Entsprechende Maßnahmen zu Risikominimierung werden erarbeitet und als Vorschläge gesammelt. Dabei werden risikobasiert sowohl kurzfristige als auch mittelfristige Maßnahmen erarbeitet. Diese Maßnahmen sind sowohl technischer Art als auch in Hinblick auf Verfahren und Verhalten der Mitarbeiter. So wird z. B. kurzfristig das Risiko der fehlenden Benutzerrollen durch eine geänderte Verteilung der Aufgaben zwischen Administrator und Operator reduziert, um mittelfristig die Steuerung der Anlage zu überarbeiten.

Als abschließendes Ergebnis des Gap-Assessments werden die Risiken und entsprechende Kurz- und Mittelfristmaßnahmen in einer konsolidierten Fassung dem Management zur weiteren Bewertung und Entscheidung vorgelegt. Diese Zusammenfassung von Risiken und Maßnahmen (Metaanalyse über alle Gap-Assessments) erleichtert die gesamtheitliche Betrachtung aller Unternehmensbereiche und die erforderlichen Ressourcen. Auf dieser Basis kann der Gesamtmaßnahmenplan festgelegt und für mehrere Jahre terminiert werden. Die Planung wird in der Roadmap (Kap. 8, S. 20) festgehalten.

5.3 Implementierung neuer Systeme

Neben der Überarbeitung der bestehenden Systeme müssen die Datenintegritätsanforderungen für neue Anlagen und Systeme ausreichend berücksichtigt werden. Hierzu müssen die Standardanwenderanforderungen entsprechend überarbeitet werden. Diese spiegeln die Erfordernisse aus Datenintegritätssicht detailliert wider und werden als Teil der Basis-User-Requirements-Specification (URS) für jedes neue System verwendet. Hierzu gehören z. B.:

- Anforderungen zu Details des Audit Trails
- Netzwerkanforderungen

- Benutzer- und Rollenkonzepte
- Datensicherung

Verantwortlich für diese Definition ist das Projektteam des DIAP.

6. Fortlaufende Überwachung

Die fortlaufende Überwachung umfasst zum einen die Einhaltung des DIAP hinsichtlich Zielen und Terminen. Zum anderen bezieht sich diese Kontrolle auf die Einhaltung der Regeln zur Datenintegrität für papierbasierte und elektronische Daten. Hierzu gehören:

- Batch Record Review (Produktion)
- Review analytischer Daten (Qualitätskontrolle)
- Review der Logbücher
- System Log Review, z. B. für unauthorisierte Zugriffe
- Audit Trail Reviews
- Selbstinspektionen inklusive Gemba Walks
- Zufallskontrollen durch Vorgesetzte oder im Rahmen von Ergebnisbewertungen
- Auswertung von Abweichungen zu Datenintegrität
- Datenintegritätsschulungen
- Effektivität der etablierten Maßnahmen zur Risikoreduktion

Die zusammenfassende Bewertung wird dem Management zur Verfügung gestellt. Die Erkenntnisse fließen in die Überarbeitung und Aktualisierung des DIAP bzw. bei der Bewertung und Festlegung der Maßnahmen zur Risikoreduktion im laufenden Gap-Assessment ein.

7. Umgang mit Datenkonflikten

Der DIAP beschreibt eindeutig, wie bei Datenintegrationskonflikten vorzugehen ist. Für den Fall, dass Datenkonflikte mit GMP-relevanten Daten identifiziert werden, müssen diese Fälle hoch priorisiert untersucht werden, um mögliche Einflüsse auf die Patientensicherheit und Produktqualität zu bewerten. Dies umfasst eine entsprechend tiefgehende und formale Analyse der Ursache, Auswirkung und des Risikos. Sollten derartige Risiken festgestellt werden, muss eine sofortige Information der zuständigen Zulassungsinhaber bzw. Behörden erfolgen und ggf. die Chargenfreigabe überprüft werden.

Weiterhin ist es wichtig, Abweichungen in der Datenintegrität zu eskalieren und gezielt periodisch auszuwerten. Damit kann eine Aussage über die Effektivität der etablierten Maßnahmen zur Einhaltung der Datenintegrität getroffen werden. Es hat sich bewährt, dies regelmäßig im Rahmen des Management-Reviews durchzuführen.

Wie im Verhaltenskodex allgemein beschrieben, werden die möglichen disziplinarischen Maßnahmen ergriffen im Fall bewusster Verletzungen der Datenintegritätsregeln. Bei unbeabsichtigten Fällen kann ggf. eine Amnestie vereinbart werden. Der Hinweis auf solche Regelverletzungen, bei denen jemand nicht selbst ursächlich

beteiligt ist, wird sogar belohnt. Es erfolgt in jedem Fall ein Feedback seitens des Vorgesetzten. Eine Untersuchung der zugrunde liegenden Ursachen ist immer erforderlich, um mögliche systematische Schwächen aufzudecken.

Tab. 3. Umgang mit der Verletzung von Datenintegritätsregeln.

Verletzung der Datenintegritätsregeln	Maßnahmen
absichtlich, bewusst	Feedback
	disziplinarische Sanktion
	Untersuchung der Ursachen, Auswirkungen
unbeabsichtigt	Feedback
	Amnestie
	Untersuchung der Ursachen, Auswirkungen
<ul style="list-style-type: none"> • nicht selbst ursächlich beteiligt • Hinweis auf andere Betroffene oder Systemrisiken gebend 	Feedback
	Belohnung
	Untersuchung der Ursachen, Auswirkungen

8. Roadmap

Die Roadmap im DIAP ist ein lebendes Dokument, das fortlaufend aktualisiert wird. Neben dem allgemeinen Plan zur Durchführung der Risikobewertung werden auch die perspektivisch festgelegten Maßnahmen zur Risikominimierung aufgeführt und durch das Management verfolgt.

9. Fazit

Für die Effektivität und Effizienz der Umsetzung haben sich einige Aspekte als besonders wichtig herausgestellt.

9.1 Einbindung des Managements

Ohne eine aktive Rolle des Managements sind zwar Fortschritte im Bereich der Datenintegrität möglich, vor allem auf technischer Ebene. Allerdings kann eine kulturelle Integration ohne dessen führende und unterstützende Rolle nicht erfolgreich sein. Neben der Ressourcenfrage ist auch die Weichenstellung für die Richtung für alle sichtbar und trägt positiv zur individuellen Meinungsbildung bei. Dies ist besonders zur Vermeidung von potenziellen Zielkonflikten (Produktivität vs. Qualität) von Bedeutung. Durch das Festlegen und Durchsetzen von Handlungsregeln bei Datenkonflikten entstehen klare Leitlinien für alle Mitarbeiter. Das Verfolgen des Fortschritts und die fortlaufende Kontrolle sind wichtige Funktionen des Managements.

9.2 Schulung

Frühzeitige und gute Schulung von Management und Gap-Assessment-Teammitgliedern (GAT) sind hilfreich, um schnelle Fortschritte machen zu können. Die breit angelegte Schulung aller betroffenen Mitarbeiter enthält neben allgemeinen

Aspekten auch für den Arbeitsplatz spezifische Punkte. Dies unterstützt das *Ownership* für den Einzelnen.

9.3 Fortlaufende Kommunikation

Gute Kommunikation erfolgt gezielt und kontinuierlich. Dabei werden die Ziele, Fortschritte und Erfolge herausgestellt. Auch mögliche offene Herausforderungen zu kommunizieren, hilft Transparenz und Glaubwürdigkeit (Integrität) zu erzeugen. Die GAT fungieren zudem als glaubhafte Multiplikatoren in ihren Fachbereichen.

9.4 Teambildung für die Gap-Analyse

Die Auswahl der GAT ist von großer Bedeutung für die Effektivität und Effizienz der GA-Teams. Diese lernen im Prozess der Risikobewertung voneinander und arbeiten zunehmend realistisch lösungsorientiert.

9.5 Komplexität

Im Rahmen der Maßnahmenfestlegung zur Risikoreduzierung sollte gleich auf möglichst einfache Schritte gesetzt werden. Dies bedeutet, dass automatisierte Lösungen zu bevorzugen sind. Beispiele hierfür sind automatisierte Back-up-Lösungen an Stand-alone-Laborgeräten, per Systemdesign eingebaute Kontrollen für Dateneingaben oder automatisierte Datenübergabe über Schnittstellen in andere Systeme. Sollte dies nicht möglich sein, bergen komplizierte Maßnahmenpakete ein hohes Fehlerrisiko. Die Reduktion von Komplexität ist für die Mitarbeiter nachvollziehbar und führt zu höherer Akzeptanz.

9.6 Prozesse

Während meist bei der Frage nach Datenintegrität auf IT-Systeme verwiesen wird, hilft es für das Verständnis der Mitarbeiter auch auf papierbasierte Prozesse zu verweisen. Dadurch werden die Anforderungen an die elektronischen Systeme nachvollziehbarer. Zudem müssen auch die nicht elektronischen Prozesse bewertet werden.

9.7 Datenkonflikte

Nach erfolgten Schulungen und dem Gap-Assessment werden besonders in der Anfangsphase vermehrt reale, potenzielle oder vermeintliche Datenkonflikte gemeldet werden. Dieser Anstieg ist zu erwarten und stellt ein positives Signal über das beginnende Mitarbeiterverständnis zu diesem Thema dar. Die Stringenz mit der die Untersuchungen durchgeführt werden, wird in Summe positiv von den Mitarbeitern wahrgenommen und erleichtert die nachhaltige Vorgehensweise.

9.8 Realistische Ziele

Der DIAP ist auf einen längeren Zeitraum (ca. fünf Jahre) ausgelegt. Es ist wichtig eine ehrgeizige, jedoch auch realistische Zieldefinition von Anfang an zwischen Management und Team zu vereinbaren.

Um Datenintegrität nachhaltig zu implementieren, ist die kulturelle Integration erforderlich. Die Implementierung von Datenintegrationsaspekten ist eine andauernde Reise, kein bloßes Ziel. Damit diese Reise erfolgreich absolviert werden kann, sind klare Kursvorgaben mit fortlaufender Standortprüfung und Kurskorrekturen notwendig. Die gezielte Involvierung aller Mitarbeiter über die Hierarchieebe-

nen bietet viele Chancen für die gemeinsame Weiterentwicklung der Qualitätskultur.

Literatur

- [1] Churchward D (MHRA Inspectorate). Good Manufacturing Practice (GMP) data integrity: a new look at an old topic, part 2. 14. Juli 2015. <https://mhrainspectorate.blog.gov.uk/2015/07/14/good-manufacturing-practice-gmp-data-integrity-a-new-look-at-an-old-topic-part-2/>
 - [2] Veit M. Grundlegende Anforderungen in GxP-regulierter Umgebung. in: Pharma Technologie Journal – Datenintegrität. Aulendorf: Editio Cantor 2019, S. 76–85.
 - [3] EMA. Guidance on good manufacturing practice and good distribution practice: Questions and answers. Data integrity (August 2016). [www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/compliance/good-manufacturing-practice/guidance-good-manufacturing-practice-good-distribution-practice-questions-answers#data-integrity-\(new-august-2016\)-section](http://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/compliance/good-manufacturing-practice/guidance-good-manufacturing-practice-good-distribution-practice-questions-answers#data-integrity-(new-august-2016)-section)
 - [4] World Health Organization (WHO). WHO Technical Report Series No. 996, 2016. Annex 5 – Guidance on good data and record management practices. www.who.int/medicines/publications/pharmprep/WHO_TRS_996_annex05.pdf
 - [5] PIC/S. Draft PIC/S Guidance Good Practices for Data Management and Integrity in Regulated GMP/GDP Environments. (PI 041-1 (Draft 3)). 30. November 2018. <https://picscheme.org/layout/document.php?id=1566>
 - [6] McDowall RD. Understanding Data Governance, Part I. in: Spectroscopy 2017;32 (2):32–38. www.spectroscopyonline.com/understanding-data-governance-part-i
 - [7] Pfeiffer M. Datenintegrität als integraler Beitrag zur Qualitätsverbesserung. in: Pharma Technologie Journal – Datenintegrität. Aulendorf: Editio Cantor 2019, S. 23–30.
 - [8] Medicines & Healthcare products Regulatory Agency (MHRA). GxP Data Integrity Guidance and Definitions (March 2018). www.gov.uk/government/publications/guidance-on-gxp-data-integrity
 - [9] U. S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration. Data Integrity and Compliance With Drug CGMP – Questions and Answers – Guidance for Industry (Dezember 2018). www.fda.gov/downloads/drugs/guidances/ucm495891.pdf
 - [10] EU-Leitfaden der Guten Herstellungspraxis für Arzneimittel mit Arzneimittel- und Wirkstoffherstellungsverordnung (AMWHV). Kapitel 4 Dokumentation und Annex 11 Computergestützte Systeme. 11. Aufl. 2017, Aulendorf: Editio Cantor.
 - [11] ISPE. GAMP Guide – Records and Data Integrity. 2017.
 - [12] ISPE. GAMP RDI Good Practice Guide: Data Integrity - Key Concepts. 2018.
 - [13] Parenteral Drug Association (PDA). Elements of a Code of Conduct for Data Integrity in the Pharmaceutical Industry. 2015. www.pda.org/scientific-and-regulatory-affairs/regulatory-resources/code-of-conduct/elements-of-a-code-of-conduct-for-data-integrity-in-the-pharmaceutical-industry
 - [14] Womack J. Gemba Walks. 2. Aufl. 2013, Cambridge: Lean Enterprise Institute, Inc.
- Der letzte Zugriff auf alle Links erfolgte am 21.02.2019.

Korrespondenz: Dr. Christian Gausepohl, Rottendorf Pharma GmbH, Ostenfelder Str. 51–61, 59320 Ennigerloh, E-Mail: Christian.Gausepohl@rottendorf.com

Datenintegrität als integraler Beitrag zur Qualitätsverbesserung

Michael Pfeiffer
vormals Boehringer
Ingelheim Corporate
Center GmbH,
Ingelheim am Rhein

Zusammenfassung

Datenintegrität bzw. Gute Dokumentationspraxis ist die integrale Qualitätsanforderung normativer Vorgaben und wird dort in eigenen Kapiteln beschrieben. Der Datenintegrität wird bei behördlichen Inspektionen in letzter Zeit vermehrt Aufmerksamkeit gewidmet, und die Zahl der (von Behörden) gemachten Beanstandungen zu Datenintegritätsverstößen steigt rasant an. Die hierfür genannten Gründe sind vielfältig: Zum einen gesteigerte Aufmerksamkeit bezüglich gängiger Dokumentationspraxis seitens behördlicher Inspektionen. Zum anderen die Tatsache, dass viele Verstöße gegen Datenintegrität in Indien und China festgestellt werden, Länder, von denen anzunehmen ist, dass dort die Gepflogenheiten der europäischen/amerikanischen Inspektionspraxis derzeit (noch) weitgehend unbekannt sind.

Interessant ist auch die Annahme, dass der vermehrte Switch von Papierdokumentation hin zur elektronischen Datenverarbeitung/-dokumentation Fehler ermöglicht, die es bei der Papierdokumentation so bislang nicht gab. Ein Beispiel hierfür ist die Forderung nach Lesbarkeit der Daten. Auf Papier, auch nach Jahren, kein Problem, aber falls die Daten z. B. vor zehn Jahren in Word Perfect gespeichert wurden, können diese heute in Microsoft Word nicht mehr geöffnet werden.

Darüber hinaus sind bei der Konversion der Daten von Papier auf Elektronik IT-Spezialisten am Zuge, die unter Umständen mit Qualitätsanforderungen nicht in dem Maße vertraut sind, um z. B. zu erkennen, welche Daten überhaupt qualitätsrelevant sein könnten.

Um bei (behördlichen) Inspektionen nicht mit massiven Verletzungen von Datenintegritätsvorgaben konfrontiert zu werden, sollten Inspizierte/Auditierte darauf achten, dass die grundsätzlichen Vorgaben in Regelwerken nach Lesbarkeit, Personenbezug, Fälschungssicherheit, Datenerhebung in Echtzeit usw. gewährleistet sind.

Weiterhin sollten bei der Datenkonversion nicht nur IT-Spezialisten, sondern auch Records Management und Qualitätsmanagement in gleichem Maße zum Zuge kommen, um Fehlerquellen zu minimieren.

Abstract

Data integrity as integral contribution to quality improvement

Data integrity and good documentation practice respectively are basic quality requirements in normative guidelines, and are described there in own chapters.